

Ostéoporose

PR Philippe ORCEL

Fédération de rhumatologie, centre Viggo-Petersen, hôpital Lariboisière, 75475 Paris Cedex 10.

Points Forts à comprendre

L'ostéoporose, éthymologiquement maladie des « os poreux », est définie depuis la conférence de consensus de Hong Kong de 1993 comme une « maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la micro-architecture trabéculaire osseuse, conduisant à une fragilité osseuse et à une augmentation du risque de fracture ». Cette définition « littéraire » a pour intérêt de définir la maladie sur la base d'une fragilité osseuse et d'un risque fracturaire et non sur ses complications, les fractures ostéoporotiques. Elle est peu utile en pratique clinique pour l'aide au diagnostic d'ostéoporose.

En 1994, un groupe de travail de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) a élaboré une définition plus opérationnelle de l'ostéoporose à partir de la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) par absorptiométrie biphotonique à rayons X. Chez la femme ménopausée caucasienne, l'ostéoporose est définie par une valeur de densité minérale osseuse inférieure de plus de 2,5 écarts-types à la moyenne de la population normale d'adultes jeunes de 20 à 30 ans (tableau I). Cette définition repose sur des données épidémiologiques solides corrélant la diminution de densité minérale osseuse à l'augmentation de l'incidence des fractures ostéoporotiques. Elle permet une définition quantitative et reconnaît un état intermédiaire entre la normalité et l'ostéoporose : l'ostéopénie. Le seuil de définition densitométrique de l'ostéoporose ne s'applique pas aux hommes ni aux patients sous corticoïdes, ni aux sujets de races non caucasiennes. Il ne doit pas être considéré comme un seuil d'intervention thérapeutique systématique.

TABEAU I

Définition densitométrique de l'ostéoporose, selon l'OMS

T score	
Statut osseux normal	> -1
Ostéopénie	entre -1 et $-2,5$
Ostéoporose	$\leq -2,5$
Ostéoporose sévère	$\leq -2,5$ avec antécédent de fracture

Données épidémiologiques

■ Prévalence de l'ostéoporose

Avec le vieillissement, le nombre de femmes atteintes d'ostéoporose s'accroît : à l'âge de la ménopause, seulement 15 % des femmes sont ostéoporotiques alors qu'à 80 ans cette proportion est de 70 %. Soixante pour cent des femmes ostéoporotiques de 80 ans auront eu au moins une fracture. Sur 10 femmes caucasiennes arrivant à l'âge de la ménopause, 4 auront au moins une fracture ostéoporotique avant leur mort. Ce risque global est 3 fois inférieur chez les hommes.

■ Risque de fracture

L'augmentation du risque de fracture ostéoporotique est étroitement liée à la baisse de la densité minérale osseuse. Une méta-analyse récente a démontré que chaque diminution d'un écart-type de densité minérale osseuse multipliait par 1,5 à 2,5 le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), du poignet ou des vertèbres. Ce gradient de risque est très similaire à celui qui existe entre l'élévation des chiffres de pression artérielle et le risque d'accident vasculaire cérébral, et supérieur à celui qui lie l'élévation de la concentration sérique de cholestérol et les coronaropathies athéromateuses.

La densité minérale osseuse n'est pas le seul déterminant du risque de fracture. L'augmentation de la fragilité osseuse est aussi sous la dépendance d'altérations de la qualité de l'os : perturbations de la micro-architecture du réseau trabéculaire, modifications éventuelles de la minéralisation, caractéristiques géométriques des pièces osseuses (épaisseur des corticales et diamètre des diaphyses, longueur de l'axe central du col fémoral...). L'impact de ces modifications qualitatives sur le risque de fracture reste mal connu. Les altérations de la micro-architecture trabéculaire ne sont pas quantifiables en pratique clinique.

■ Facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures

Plusieurs études épidémiologiques récentes ont identifié, dans des cohortes de femmes ménopausées d'âges variés, des facteurs indépendants associés à une augmentation de la prévalence de l'ostéoporose (facteurs de risques de densité minérale osseuse basse) et (ou) à une augmentation du risque de fracture (facteurs de risques de fractures ostéoporotiques). Certains facteurs constitutionnels ne peuvent être modifiés ; d'autres peuvent

TABLEAU II

Facteurs de risque d'ostéoporose (densité minérale osseuse basse) et de fracture ostéoporotique

Facteurs de risque de densité minérale osseuse basse

- ☐ « curables »
corticothérapie ; hypogonadisme ; manque d'exercice ;
immobilisation ; insuffisance calcique ; carence
en vitamine D ; tabac ; alcool ; pathologies ostéopéniantes
- ☐ « non curables »
ménopause précoce ; âge ; race (blanche, jaune) ;
faible indice de masse corporelle ; puberté tardive

Facteurs de risque de fracture ostéoporotique

- ☐ « curables »
chutes fréquentes ; troubles visuels ; troubles de l'équilibre ;
sédatifs/hypotenseurs ; obstacles
- ☐ « non curables »
antécédent personnel de fracture avant 50 ans ;
antécédent maternel de fracture du col fémoral ; faible
indice de masse corporelle ; long axe du col fémoral

être l'objet d'une intervention préventive ou thérapeutique spécifique (tableau II). Il est donc très important d'identifier ces facteurs de risque au cours de l'enquête clinique. Chez les sujets âgés, les chutes et leurs facteurs de risques sont particulièrement associés au risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et doivent être cherchés et corrigés.

■ Épidémiologie des fractures ostéoporotiques

Les fractures ostéoporotiques peuvent toucher tous les os, hormis le crâne, les vertèbres cervicales et dorsales hautes, les mains et les orteils. Elles excluent les fractures traumatiques et surviennent spontanément ou à l'occasion d'un traumatisme mineur (incluant une chute de sa hauteur). Les fissures osseuses, sans rupture corticale, sont considérées comme des microfractures trabéculaires, de même signification. Les 3 sites principaux des fractures ostéoporotiques sont les vertèbres dorsales basses et lombaires, l'extrémité supérieure du fémur et l'extrémité inférieure de l'avant-bras.

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur est la complication la plus grave de l'ostéoporose. Son incidence augmente exponentiellement après 70 ans. L'âge moyen de survenue correspond à l'espérance moyenne de vie chez la femme (82 ans) et chez l'homme (73 ans). Elle est 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. En France, le nombre total de fractures de l'extrémité supérieure du fémur est estimé entre 45 000 et 50 000 par an (32 000 chez des femmes et 16 000 chez des hommes en 1990) et devrait progresser jusqu'à 150 000 en 2050, en l'absence de mesures préventives efficaces. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur est responsable d'une augmentation de la mortalité (10 à 20 % dans l'année

suivant la fracture) et de la morbidité (plus de 50 % de complications infectieuses, thrombo-emboliques et cutanées). Elle est souvent responsable d'une perte d'autonomie : 30 à 50 % des patientes doivent recourir à une tierce personne ou être admises en institution de long séjour. Elle génère des coûts de santé considérables, évalués à près d'un demi-milliard d'euros par an en France.

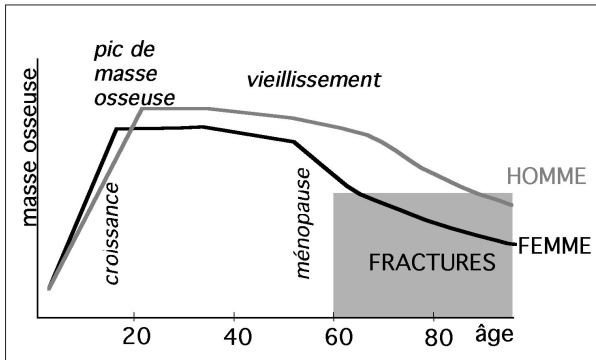
L'épidémiologie des fractures vertébrales (improprement appelées « tassements vertébraux ») est moins bien connue, car près de deux tiers d'entre elles seraient asymptomatiques. La prévalence des fractures vertébrales (FV) est évaluée essentiellement à partir de radiographies du rachis réalisées chez des sujets représentant des échantillons de population, sélectionnés pour les grands essais thérapeutiques. Les critères morphologiques et (ou) morphométriques de définition de la fracture vertébrale ne sont pas standardisés. L'incidence des fractures vertébrales augmente progressivement avec l'âge, dans les 2 sexes, mais les fractures vertébrales sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes entre 60 et 80 ans. La survenue d'une fracture vertébrale augmente considérablement le risque d'autres fractures vertébrales dans l'année qui suit (phénomène appelé « cascade des fractures »). Les manifestations cliniques des fractures vertébrales sont : les douleurs rachidiennes chroniques ; la perte de taille ; la déformation en cyphose ; l'augmentation du handicap (impotence fonctionnelle, difficultés respiratoires liées aux déformations thoraciques et digestives liées à la ptose abdominale) ; le retentissement psychologique des déformations et de la perte de taille. L'élévation de la mortalité est modérée et plus progressive que pour les fractures de l'extrémité supérieure du fémur.

La fracture de l'avant-bras ou du poignet (communément appelée fracture de Pouteau-Colles) est fréquente. Son incidence est faible et constante avec l'âge chez l'homme. Chez la femme, elle augmente dans l'immédiate post-ménopause et reste constante après. La fracture de l'avant-bras ou du poignet a une valeur de signal d'alerte car elle est très prédictive du risque ultérieur de fracture : le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est plus que doublé dans les 15 ans suivant une fracture de l'avant-bras ou du poignet. Elle doit donc retenir toute l'attention du corps médical – médecins généralistes, rhumatologues, mais aussi orthopédistes – car elle survient à un âge (en moyenne 55 à 60 ans) où un dépistage, un traitement et une surveillance adaptés peuvent permettre une réduction du risque ultérieur de fractures plus sévères (fracture vertébrale ou fracture de l'extrémité supérieure du fémur).

Grands mécanismes physiopathologiques

■ Évolution de la masse osseuse avec l'âge

Le capital osseux d'un individu à un moment donné est déterminé par la masse osseuse acquise à la fin de la période de croissance (« pic de masse osseuse »), amputé



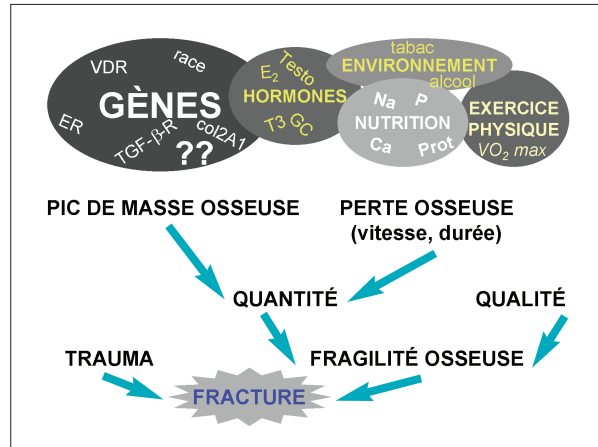
1 Évolution de la masse osseuse avec l'âge. Les courbes sont schématiques et indiquent, chez les femmes et les hommes, les principales étapes du vieillissement osseux après l'acquisition du pic de masse osseuse.

de la perte osseuse survenue par la suite (fig. 1). À partir de 35 à 40 ans, une perte osseuse dite « physiologique » survient chez l'homme comme chez la femme. Elle est lente (0,1 à 0,5 % par an) et est attribuée au vieillissement cellulaire osseux, en particulier des ostéoblastes, cellules chargées de l'ostéoformation. Dans la période ménopausique (vers 50 ans), une accélération de la perte osseuse est observée chez les femmes (1 à 3 % par an pendant les 5 à 10 ans suivant l'arrêt des règles). Elle traduit une amplification de la perte osseuse lente par augmentation du remodelage osseux, directement liée à la carence en œstrogènes. La carence œstrogénique induit une cascade de perturbations moléculaires, modifiant la fonction des cellules osseuses : augmentation du recrutement, de l'activité et de la durée de vie des ostéoclastes entraînant une augmentation de la résorption osseuse, et diminution de la durée de vie des ostéoblastes, majorant le déficit d'ostéoformation.

La perte osseuse se ralentit à nouveau vers la soixantaine, mais se maintient à un niveau supérieur à la perte osseuse lente, et peut à nouveau s'accroître chez les sujets âgés. Ce phénomène est la conséquence d'une hyperparathyroïdie secondaire à la carence calcique et vitaminique D, très fréquentes après 70 ans. L'excès de parathormone (PTH) augmente la résorption et le remodelage, particulièrement dans l'os cortical. Ces modifications tardives du remodelage osseux sont associées à l'augmentation du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

■ Déterminants de la masse osseuse

Le niveau du pic de masse osseuse et le degré de perte osseuse sont variables d'un individu à l'autre. Leurs déterminants sont multiples et imparfaitement connus, en dehors des facteurs hormonaux (fig. 2). Les facteurs génétiques semblent importants, comme en témoigne la forte héritabilité du pic de masse osseuse et du risque ostéoporotique et de fracture. L'ostéoporose est une maladie multigénique, dont les composantes et leurs interactions restent à élucider. Des facteurs d'environnement, des facteurs nutritionnels et physiques modulent aussi l'acquisition du pic de masse osseuse et la perte osseuse (fig. 2). Certains font ainsi partie des facteurs de risque d'ostéoporose à rechercher dans l'enquête clinique.



2 Déterminants de la masse osseuse et de la perte osseuse. Les facteurs génétiques, hormonaux, nutritionnels, physiques et d'environnement déterminent la masse osseuse (« quantité »). Les altérations qualitatives contribuent, avec l'amputation du capital osseux initial, à la fragilisation du squelette, qui augmente le risque de fracture.

■ Ostéoporose cortisonique

Parmi les causes identifiables d'ostéoporose, les traitements cortisoniques prolongés sont au premier plan. Les corticoïdes retentissent précocement sur les cellules osseuses, essentiellement les ostéoblastes : diminution de la prolifération et de l'activité ; diminution rapide de leur survie ainsi que celle des ostéocytes englobés dans la matrice osseuse. Il en résulte une perte osseuse rapide, mesurable dès les premiers mois et pouvant atteindre 5 à 10 % après un an de traitement corticoïde. Son amplitude dépend de la dose de corticoïdes mais est aussi très variable d'un patient à l'autre, sans facteur prédictif. Elle est associée à une augmentation rapide du risque de fracture.

Démarche diagnostique

Les objectifs de cette démarche sont : établir le diagnostic d'ostéoporose en écartant les diagnostics différentiels ; identifier les facteurs de risque ; évaluer le risque de fracture ; enfin, choisir le traitement le plus approprié.

■ Signes cliniques d'appel

Les circonstances de découverte d'une ostéoporose sont multiples : fracture ; perte de taille ; déformation du rachis ; douleurs rachidiennes aiguës (épisodes de fracture vertébrale) ou chroniques (consécutives à la déformation) ; voire dépistage densitométrique.

Ces symptômes peuvent aussi révéler une déminéralisation secondaire à une cause identifiée (tableau III). L'enquête clinique doit donc chercher des signes en rapport avec ces causes. Une cause est plus fréquemment identifiée

TABLEAU III

Causes d'ostéoporoses dites « secondaires »*

Endocrinopathies

hypercorticisme et traitements cortisoniques prolongés ; hypogonadisme ; hyperparathyroïdie ; hyperthyroïdie et traitements par hormones thyroïdiennes à dose suppressive de la sécrétion de TSH ; adénomes hypophysaires à prolactine ; acromégalie, diabète

Maladies digestives

gastrectomie ; résections intestinales étendues ; malabsorption ; malnutrition, hépatopathies chroniques sévères

Maladies inflammatoires et systémiques

rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies) ; infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et traitements antirétroviraux ; mastocytose

Maladies génotypiques

maladie de Lobstein ; autres maladies du tissu collagène ou du tissu élastique (maladie d'Ehlers-Danlos, maladie de Marfan, élastorrhexie) ; homocystinurie ; hémochromatose

Maladies néoplasiques

myélome multiple ; cancers métastatiques ; chimiothérapies anticancéreuses

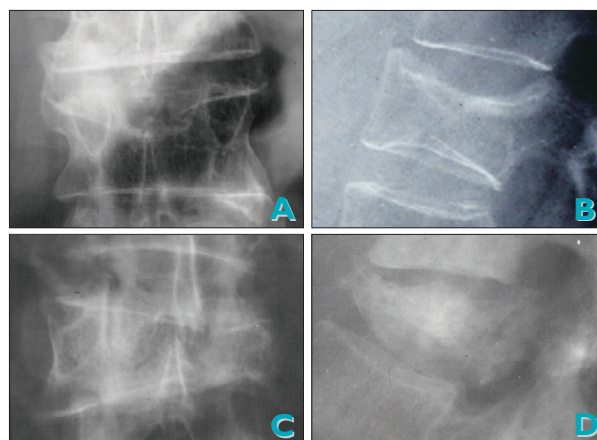
* Affections pouvant réaliser une déminéralisation radiologique diffuse et se compliquer de fractures ; elles constituent le diagnostic différentiel de l'ostéoporose primitive.

chez les hommes (60 % des ostéoporoses masculines sont « secondaires »), alors que chez la femme, l'ostéoporose dite « idiopathique » (postménopausique) est plus fréquente. Des signes en rapport avec une maladie tumorale (hémopathie ou métastases osseuses), un rhumatisme inflammatoire chronique, une endocrinopathie, une maladie génétique du collagène, maladie de Lobstein, syndrome d'Ehlers-Danlos...) doivent être cherchés pour guider les recherches complémentaires spécifiques (tableau III).

■ Examens complémentaires

Devant une déminéralisation « non étiquetée », des radiographies (rachis dorsal et lombaire, bassin, crâne) doivent être demandées pour écarter un diagnostic d'ostéolyse maligne, notamment un myélome (fig. 3).

Dans ce contexte, les examens biologiques de première intention comportent : numération-formule sanguine (NFS) complète, vitesse de sédimentation (VS), électrophorèse des protéines plasmatiques, calcémie, créatininémie et calciurie. Leur normalité est en faveur de l'ostéoporose



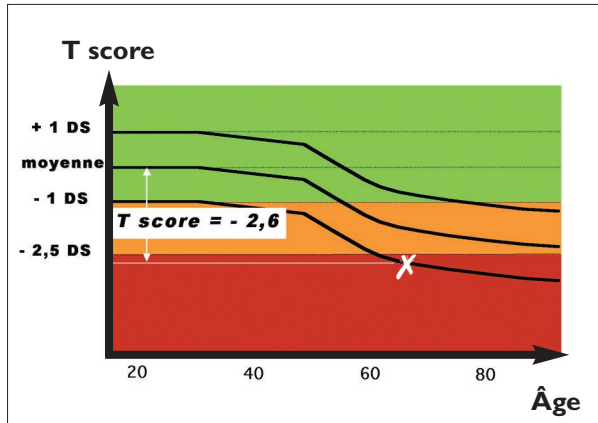
3 **Fracture-tassement ostéoporotique d'une vertèbre lombaire (A, B), et tassement tumoral malin au cours d'un myélome (C, D). Noter le caractère asymétrique du tassement malin sur le cliché de face et l'ostéolyse du pédicule gauche (C), ainsi que la lyse osseuse et la disparition du mur postérieur de profil (D).**

idiopathique. Au contraire, une anomalie suspecte de ces examens radiologiques et biologiques simples (image de déminéralisation lacunaire, vertèbre « borgne » par effacement d'un pédicule, vitesse de sédimentation élevée, pic monoclonal, hypercalcémie, hypophosphatémie...) doit attirer l'attention et faire demander des examens de seconde intention : imagerie complémentaire (scintigraphie osseuse, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), pouvant amener à discuter une biopsie osseuse en cas de doute sur une ostéolyse tumorale, des dosages biochimiques ou hormonaux spécialisés pour préciser un désordre phosphocalcique (ostéomalacie, hyperparathyroïdie), une endocrinopathie (hypercorticisme, hyperthyroïdie...) ou une maladie métabolique (hémochromatose génétique...).

Les radiographies standard n'ont pas de place pour le diagnostic d'ostéoporose mais permettent d'identifier d'éventuelles fractures vertébrales et doivent être faites en cas de suspicion de fracture vertébrale récente ou ancienne.

■ Place de l'ostéodensitométrie

L'ostéodensitométrie est une étape clé de la démarche diagnostique : elle confirme la diminution de la densité minérale osseuse et permet d'évaluer le risque de fracture. La méthode de référence est la mesure par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA : *dual photon X-ray absorptiometry*). Cette technique est rapide, précise et reproductible à condition d'être réalisée sur une machine correctement étalonnée et soumise à un contrôle de qualité régulier, pour assurer la fiabilité de la mesure, et par un opérateur entraîné au positionnement du patient et au repérage des zones d'intérêt de la mesure pour assurer sa standardisation et sa reproductibilité, afin d'éliminer les artéfacts de mesure, sources d'erreurs parfois grossières d'interprétation. Cette technique est peu irradiante (environ 5 µSv pour un examen habituel, correspondant à 1/10^e d'une radiographie du thorax). Deux sites osseux



4 Schéma représentant un résultat d'ostéodensitométrie, avec le calcul du T-score.

sont mesurés : habituellement le rachis lombaire et la hanche. Par défaut, on peut réaliser une mesure à l'extrémité inférieure du radius ou sur le squelette entier, mais l'intérêt de ces sites dans la pratique du diagnostic de l'ostéoporose n'est pas défini.

L'interprétation de l'examen est simple. Le résultat obtenu est appelé densité minérale osseuse et est exprimé en g/cm^2 : il s'agit en fait de la mesure de la masse minérale de l'os rapportée à l'unité de surface de la projection de la zone de mesure osseuse. Le résultat individuel du patient est comparé à la valeur moyenne d'une population témoin d'adultes jeunes de même sexe et de même ethnie. La différence est exprimée en écart-type et définit le T-score (fig. 4). Les sites pris en compte pour l'interprétation sont le rachis lombaire, le col fémoral ou la hanche totale. La valeur la plus basse est prise en considération pour définir le statut osseux du patient : normal, ostéopénique ou ostéoporotique, selon les seuils de T-score définis par l'OMS. Un récent rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) précise les indications recommandées pour l'ostéodensitométrie (v. [Pour approfondir 1](#)). Les autres techniques de mesures densitométriques osseuses (scanner, ultrasons) ne sont pas actuellement validées.

■ Place des marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont des protéines ou des fragments de dégradation, produits par les cellules osseuses ou relargués de la matrice osseuse (v. [Pour approfondir 2](#)). Les marqueurs de formation sont produits par les ostéoblastes et reflètent leur activité anabolique. Les marqueurs de résorption sont produits par les ostéoclastes ou libérés lors de la dégradation de la matrice protéique, pendant la phase de résorption osseuse. Une augmentation du taux de ces marqueurs est observée dans la période postménopausique : elle traduit l'augmentation du remodelage osseux. Elle est prédictive

de la perte osseuse et du risque de fracture dans des études prospectives de suivi de cohortes de femmes ménopausées. En pratique clinique, la place du dosage des marqueurs dans l'évaluation individuelle du risque d'ostéoporose est mal définie.

Traitement

■ Moyens thérapeutiques

1. Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal substitutif (THS) comporte une association œstroprogestative ou une œstrogénothérapie seule. Les œstrogènes diminuent l'activité des ostéoclastes et le remodelage osseux. Ils préviennent la perte osseuse postménopausique et peuvent augmenter la densité minérale osseuse lombaire de 5 à 10 % chez les femmes à distance de la ménopause. Pour prévenir efficacement la perte osseuse accélérée en postménopause, le traitement œstrogénique doit être commencé précocement. L'action des œstrogènes dépend de la dose ; une dose minimale efficace sur la perte osseuse est définie pour les différents dérivés œstrogéniques. Tous les dérivés œstrogéniques sont actifs tant que le traitement est suivi. Les modalités pratiques sont bien codifiées : l'association œstroprogestative est nécessaire chez les femmes ayant leur utérus pour éviter l'hyperplasie endométriale ; le schéma d'administration peut être continu (évitant les hémorragies de privation) ou cyclique. L'efficacité antifracturaire a été démontrée, essentiellement par des études épidémiologiques d'observation. La réduction du risque de fracture est de l'ordre de 50 %. Elle semble s'épuiser après l'interruption du traitement œstrogénique, notamment pour le risque de fracture du col fémoral. La surveillance gynécologique, particulièrement mammaire, est capitale. L'efficacité osseuse du traitement hormonal substitutif pourrait être vérifiée dès le 3^e au 6^e mois, en dosant un marqueur du remodelage. La surveillance densitométrique n'est pas utile tant que la femme poursuit le traitement hormonal substitutif, de même qu'il est inutile de réaliser une densitométrie initiale avant le début d'un traitement hormonal substitutif, sauf problème d'observance. Les effets et risques non osseux sont à prendre en compte dans la balance bénéfice/risque du traitement hormonal substitutif. Une éventuelle diminution du risque vasculaire est suggérée mais encore controversée. Le risque de cancer de l'endomètre est annulé par l'association à un dérivé progestatif. Au cours de la 1^{re} année du traitement hormonal substitutif, le risque relatif d'accident thromboembolique veineux est multiplié par 3, mais le risque absolu reste faible. Les traitements prolongés sont associés à une faible mais significative augmentation du risque relatif de cancer du sein (+ 30 à 35 % pour un traitement de plus de 5 ans). Plus que les symptômes d'intolérance (mastodynie, prise de poids), c'est la crainte du cancer du sein qui est souvent un obstacle à la prise ou à la poursuite à long terme du traitement hormonal substitutif, ce qui amène à envisager d'autres traitements.

2. Modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes

Les « SERM » (*selective estrogen receptor modulators*) sont des molécules analogues des œstrogènes, mais de structure non stéroïdienne. En fonction des tissus cibles, ils se comportent comme des agonistes (os, système vasculaire) ou antagonistes (sein, utérus). Le raloxifène (Evista, Optruma) est actuellement le seul représentant des SERM commercialisé pour le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Il diminue le remodelage osseux et prévient la perte osseuse lombaire et fémorale chez les femmes récemment ménopausées. Il augmente la densité minérale osseuse lombaire et fémorale à distance de la ménopause, mais de façon moindre que le traitement hormonal substitutif. L'efficacité antifracturaire a été évaluée dans une grande étude d'intervention, contrôlée contre placebo. Chez des femmes âgées en moyenne de 67 ans, le raloxifène diminue le risque de fracture vertébrale : de 50 % pour le risque de première fracture vertébrale chez les femmes ayant une ostéoporose densitométrique ; de 30 % pour le risque de récurrence de fracture vertébrale chez les patientes ayant une ostéoporose plus sévère au début du traitement. Cette étude n'a pas mis en évidence de diminution du risque de fracture non vertébrale, quel qu'en soit le site. En France, le raloxifène n'est remboursé que pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique avec antécédent de fracture. Il est contre-indiqué en cas de cancer du sein évolutif et d'antécédent thromboembolique. Son action anti-œstrogénique sur le sein est en cours d'évaluation chez les femmes à haut risque de cancer. Le risque thromboembolique est augmenté, de la même façon que pour le traitement hormonal substitutif. Des bouffées de chaleur et des crampes des membres inférieurs peuvent gêner la patiente au début du traitement.

3. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des analogues du pyrophosphate, à forte affinité osseuse. Ils ont une action anti-ostéoclastique et freinent puissamment et durablement le remodelage osseux. Par conséquent, ils diminuent le taux des marqueurs biochimiques. Trois bisphosphonates sont actuellement commercialisés en France : étidronate (Didronel) ; alendronate (Fosamax) ; risédronate (Actonel). Seul l'alendronate a démontré (à la dose de 5 mg/j) une prévention de la perte osseuse postménopausique précoce. Ce traitement est validé par la commission d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) mais n'est pas remboursé en France. À distance de la ménopause, ces 3 bisphosphonates augmentent la densité minérale osseuse lombaire de 3 à 8 %, après 2 à 3 ans de traitement. Il est montré que l'efficacité antifracturaire de l'alendronate et du risédronate est meilleure que celle de l'étidronate. La réduction du risque de fracture vertébrale et non vertébrale pour ces 2 bisphosphonates est d'environ 50 %. Ils doivent être administrés quotidiennement, mais des formes à prise hebdomadaire sont en cours de développement. L'étidronate est administré selon un schéma cyclique, de 14 jours chaque trimestre. Les contraintes pratiques sont importantes,

du fait de la mauvaise absorption digestive de tous les bisphosphonates et du potentiel d'irritation de la muqueuse digestive des aminobisphosphonates, notamment de l'alendronate. Fosamax (10 mg/j) et Actonel (5 mg/j) doivent être pris strictement à jeun, avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée, sans s'allonger après la prise, pour éviter tout reflux du médicament dans l'œsophage.

4. Mesures diététiques et hygiène de vie

Le calcium et la vitamine D sont un traitement d'appoint classique, parfois négligé, des traitements précédents. La supplémentation calcique seule est susceptible de ralentir la perte osseuse sur certains sites ou dans certains sous-groupes de patientes [femmes âgées et (ou) fortement carencées en calcium]. La fréquence de la carence d'apport alimentaire en calcium a été longtemps sous-estimée et justifie un dépistage par un interrogatoire simple et la prescription d'une supplémentation adaptée (500 à 1 000 mg/j), en cas de carence suspectée ou prouvée. Il en est de même pour la carence vitaminique D et l'utilisation d'un supplément par faible dose de vitamine D 3 naturelle (400 à 1 200 UI/j). La supplémentation vitamino-calcique à dose physiologique a fait la preuve d'une prévention des fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans une population de femmes âgées, carencées en calcium et en vitamine D et ayant une hyperparathyroïdie secondaire. La diminution significative des fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans le groupe traité allait de pair avec la correction de l'hyperparathyroïdie secondaire et une augmentation significative de la densité minérale osseuse fémorale. La sédentarité et l'absence d'exercice physique sont des facteurs de risque d'ostéoporose. Une activité physique régulière et une pratique sportive raisonnable sont à recommander pour leur action bénéfique osseuse, mais aussi musculaire, aidant à la prévention des chutes. La prévention des chutes doit être un souci constant chez les sujets âgés : correction des troubles de la vision ou des troubles de l'équilibre ; limitation de la prescription de sédatifs ou d'hypotenseurs ; évaluation et correction des nombreuses autres causes et occasions de chute à domicile. L'identification et l'éradication des autres facteurs de risque (tableau II) sont également utiles.

■ Indications thérapeutiques

1. Prévention précoce : augmenter le pic de masse osseuse

La prévention primaire de l'ostéoporose en général peut s'envisager pendant la période de croissance osseuse, dans le but d'optimiser le pic de masse osseuse. La prévention des désordres hormonaux péripubertaires, l'amélioration des conditions nutritionnelles, notamment en calcium, l'éviction du tabac et l'encouragement des activités physiques sont des mesures de bon sens qui pourraient être utiles, mais dont l'effet à (très) long terme sur la prévention des fractures après 50 ans n'a jamais été évalué.

2. Prévention de la perte osseuse postménopausique

Elle repose essentiellement sur le traitement hormonal substitutif, à dose efficace et poursuivie suffisamment longtemps (plus de 10 ans, voire dans l'idéal indéfiniment). En cas de contre-indication, de refus ou d'interruption prématurée, en l'absence d'antécédent de fracture, il convient de réaliser une mesure de densité minérale osseuse et une évaluation des facteurs de risque. Si le T-score est inférieur à -2,5, un traitement alternatif (alendronate 5 mg, raloxifène) sera prescrit, hors remboursement. Si le T-score est entre -1 et -2,5, un tel traitement pourra être discuté, en fonction de la présence d'autres facteurs de risque. Ces traitements (raloxifène, bisphosphonates) seront poursuivis pendant quelques années (en moyenne 5 ans). Leur efficacité peut être jugée sur une mesure de densité minérale osseuse, après 18 à 24 mois, ou plus rapidement (3^e-6^e mois), sur une diminution du taux d'un marqueur biochimique de la résorption.

Après 80 ans, la prescription de calcium et de vitamine D est large, et le traitement hormonal substitutif est quasi impossible ; les bisphosphonates peuvent être discutés au cas par cas.

3. Traitement de l'ostéoporose avec fractures

En cas d'antécédent de fractures ostéoporotiques, on parle de traitement « curatif », visant à prévenir les récurrences de fracture. Dans cette situation, la mesure de densité minérale osseuse permet de s'assurer de la nature ostéoporotique de l'antécédent de fracture. Le traitement fait appel au raloxifène ou aux bisphosphonates, alendronate ou risédronate en 1^{re} intention. En raison de son niveau inférieur de preuve d'efficacité, l'etidronate est réservé aux patients intolérants aux 2 autres bisphosphonates. Après 70 ans on privilégie les bisphosphonates par rapport au raloxifène, car ce dernier ne prévient pas les fractures non vertébrales, notamment du col fémoral, dont l'incidence croît exponentiellement dès la 8^e décennie. Les modalités de surveillance des traitements sont les mêmes.

4. Prévention et traitement de l'ostéoporose cortisonique

La prise en charge thérapeutique de l'ostéoporose cortisonique est très importante et souvent négligée, bien que cette variété soit la première cause d'ostéoporose secondaire. La prévention de l'ostéoporose cortisonique doit être systématiquement envisagée lors de l'instauration d'une corticothérapie par voie générale, prévue pour une durée de plus de 3 mois, qu'elle qu'en soit la dose. Des mesures générales doivent être appliquées, visant notamment le « bon usage » de la corticothérapie (v. [Pour approfondir 3](#)). Un traitement à visée osseuse par bisphosphonate (etidronate ou risédronate) doit être discuté, car ces médicaments ont prouvé leur efficacité pour prévenir la perte osseuse et limiter le risque de fracture vertébrale. Chez les femmes ménopausées le risque est élevé, du fait de l'aggravation mutuelle de la perte osseuse (carence œstrogénique et corticoïdes) : un bisphosphonate doit être prescrit en cas

d'antécédent de fracture ou pour une corticothérapie à dose supérieure à 7,5 mg/j. En l'absence de ces 2 cas de figure, une mesure de densité minérale osseuse permet de guider la prescription : un T-score inférieur ou égal à -1,5 incite à proposer un bisphosphonate. Ce seuil est plus bas que pour l'ostéoporose postménopausique car les patients sous corticoïdes développent plus de fractures à densité minérale osseuse égale, sans doute du fait d'altérations qualitatives osseuses, mises en évidence par des études histologiques mais non mesurables en routine. Chez les femmes non ménopausées et les hommes le risque est moindre, et la prescription de bisphosphonate est guidée par le résultat de la densité minérale osseuse.

5. Traitement des autres formes d'ostéoporose

• **Les autres causes d'ostéoporoses secondaires**, notamment les endocrinopathies, peuvent aussi bénéficier d'un traitement à visée osseuse (traitement hormonal substitutif, raloxifène, bisphosphonates), à discuter au cas par cas, en fonction du risque de fracture évalué par mesures de densité minérale osseuse. Le traitement spécifique de la cause est aussi important et peut avoir un bénéfice osseux : la densité minérale osseuse récupère ainsi une valeur normale après cure chirurgicale d'un adénome surrénal, responsable d'un hypercorticisme, et augmente après traitement d'une hyperparathyroïdie primitive par ablation d'un adénome parathyroïdien.

• **L'ostéoporose masculine** pose des problèmes thérapeutiques, car les possibilités sont réduites. Il est important de chercher à identifier une cause qui peut être une cible thérapeutique spécifique (hypogonadisme par exemple). L'alendronate vient de bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché et a démontré une efficacité sur la densité minérale osseuse. Il peut donc être utilisé en cas d'ostéoporose masculine avec antécédent de fracture.

• **Des formes sévères d'ostéoporose juvénile ou pré-ménopausiques** peuvent aussi bénéficier du traitement par bisphosphonate, à discuter au cas par cas, en orientant la prescription à partir de l'évaluation clinique du risque et la mesure de densité minérale osseuse. ■

Points Forts à retenir

- L'ostéoporose est la maladie osseuse métabolique la plus fréquente.
- Elle devrait être décelée avant qu'elle ne provoque des fractures.
- La recherche de facteurs de risques cliniques et une mesure de la densité minérale osseuse font partie de l'enquête de dépistage de l'ostéoporose.
- La prévention de l'ostéoporose postménopausique repose essentiellement sur le traitement hormonal substitutif de la ménopause, la correction des autres carences, et l'éviction des facteurs de risque curables.
- Le traitement de l'ostéoporose fait appel aux agents anti-ostéoclastiques (raloxifène ou bisphosphonates).

POUR APPROFONDIR

1 / Indications de l'ostéodensitométrie pour la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose cortisonique, selon le rapport de l'ANAES

Quel que soit le contexte, une ostéodensitométrie ne doit être conseillée que si le résultat de l'examen peut a priori conduire à une modification de la prise en charge du patient.

Il est recommandé de réaliser une ostéodensitométrie :

- devant : une fracture vertébrale non traumatique non tumorale, un antécédent personnel de fracture périphérique, des antécédents documentés de pathologies ostéopéniantes ;
- lors de la mise en route d'une corticothérapie systémique, prévue pour une durée d'au moins 3 mois consécutifs, à une dose de 7,5 mg/j, d'équivalent prednisone.

Chez la femme ménopausée, une ostéodensitométrie est :

- conseillée en présence de facteurs de risque: antécédents de fracture vertébrale ou du col fémoral chez un parent au 1^{er} degré ; en cas d'indice de masse corporelle < 19 kg/m² ; en cas de ménopause avant 40 ans, quelle qu'en soit la cause, ou de ménopause iatrogénique ; antécédent de corticothérapie prolongée (> 3 mois) ;
- déconseillée lorsqu'un traitement hormonal substitutif (THS) est indiqué, prescrit à dose efficace (pour assurer une prévention de l'ostéoporose), et bien suivi.

* : <http://www.anaes.fr/ANAES/anaesparametrage.nsf/accueilnouveautes?readform>

2 / Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

Formation osseuse : phosphatases alcalines totales ; **phosphatase alcaline osseuse** ; **ostéocalcine** ; peptides d'extension du collagène de type I : PICP, PINP ; autres protéines non collagéniques.

Résorption osseuse : phosphatase acide résistante au tartrate ; (hydroxyprolinurie) ; **pyridinolinurie** et **deoxypyridinolinurie libre** ; **N- et C-télopeptides**, sériques ou urinaires.

En gras, sont indiqués les marqueurs utilisés dans la pratique clinique (les phosphatases alcalines totales sont utilisées pour le diagnostic différentiel de l'ostéoporose, mais le dosage est moins sensible que celui de l'iso-enzyme osseuse pour l'évaluation des patients ostéoporotiques).

3 / Mesures générales de prévention de l'ostéoporose cortisonique

- ▮ Gestion de la corticothérapie : dose minimale efficace ; durée limitée ; utilisation des voies locales d'administration (aérosols, crèmes...).
- ▮ Correction des carences : traitement hormonal en cas d'hypogonadisme, essentiellement chez les femmes ménopausées ; supplémentation vitaminocalcique physiologique.
- ▮ Lutte contre l'immobilisation, l'amyotrophie et l'inactivité physique
- ▮ Recherche et éviction des facteurs de risque associés.
- ▮ Évaluation du statut osseux par absorptiométrie biphotonique à rayons X.
- ▮ Discussion d'un traitement par bisphosphonate.

POUR EN SAVOIR PLUS

Fontana A, Delmas PD. L'ostéoporose : épidémiologie, clinique et approches thérapeutiques. Med Sci 2001 ; 17 : 1297-305.

Orcel P, Dubourg G. Ostéoporose. Encycl Med Chir (Paris : Elsevier), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 7-0630, 1998 ; 6p.

Orcel P, Roux C. Ostéoporose cortisonique. Rev Rhum (éd fr) 2001 ; 68 : 678-84.

L'ostéoporose chez les femmes ménopausées et chez les sujets traités par corticoïdes : méthodes diagnostiques et indications. Rapport de l'ANAES, avril 2001.